Aus dem Pharmakolog. Institut der Universität Halle-Wittenberg.
Direktor: Prof. Dr. M. Kochmann.

Zur Frage der Alkoholentgiftung durch Thyroxin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg.

Vorgelegt von
HERBERT PREUSSE
appr. Zahnarzt
aus Schönebeck/Elbe.

HALLE-SAALE
Buchdruckerei C. F. Rode & Sohn
1933.

Von Rießer und Hadrossek[1] ist vor kurzem berichtet worden, daß es gelingt, durch Anregung der Oxydationsvorgänge im Körper die Alkoholempfindlichkeit weißer Mäuse herabzusetzen. Die Steigerung der Oxydation wurde von diesen Autoren durch Bestrahlung mit der Vitaluxlampe erzielt. Andere oxydationssteigernde Mittel wurden von Vollmer[2] untersucht. Er fand, daß mit Thyroxin, Natriumlaktat, Traubenzucker und Methylenblau vorbehandelte weiße Mäuse gegen Alkohol ebenfalls erheblich weniger empfindlich waren als unbehandelte, und zwar tritt die stärkste Alkoholentgiftung nach Vollmer bei Thyroxin zutage, was in einer gewissen Parallele zu den Untersuchungen von Hunt[3] stehen würde, der die Giftigkeit des Azetonitrils bei mit Thyroxin vorbehandelten Mäusen herabgesetzt fand.

Die Untersuchungen von Vollmer legten den Gedanken nahe, Versuche zu unternehmen mit dem Ziel, ebenso wie mit Azetonitril so auch mit Alkohol eine Standardisierungsmethode für Thyroxin auszuarbeiten. Dieser Aufgabe habe ich mich auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Kochmann unterzogen und möchte im Folgenden über diese Versuche berichten. Sie hatten insofern ein anderes Ergebnis, als wir es nach den Befunden von Vollmer glaubten erwarten zu dürfen, als wir eine Alkoholentgiftung durch Thyroxin nur in viel geringerem Ausmaße feststellen konnten, so gering, daß sich ein Standardisierungsverfahren darauf nicht aufbauen ließ.

Methode: Zu den Versuchen wurden weiße Mäuse verwandt. Um eine möglichst gleichmäßige Versuchsbasis zu haben, wurden nur männliche Tiere genommen in Hinblick auf die Erfahrung Schoeller's und Gehrke's[6], daß Weibchen gegen Thyroxin in Bezug auf die Stoffwechselsteigerung schwächer ansprachen als Männchen. Ebenso wurden größere Schwankungen im Gewicht vermieden, die benutzten Tiere wichen höchstens um 5 gr vom Durchschnittsgewicht 20 ab. Die Tiere wurden in Einmachgläser gesetzt und bekamen Haffner'sche Kost, d. h. sie bekamen nur Hafer und Wasser und zwar 7,5 gr Hafer pro Tag. Die Wassergabe war unbeschränkt, 4—5 Stunden vor dem Versuch wurde den Tieren das Futter entzogen.

Die Einverleibung der beiden Körper Alkohol und Thyroxin geschah in der Weise, daß von beiden Substanzen zunächst Stammlösungen hergestellt wurden, und zwar kam Alkohol in 20 %iger in physiologischer Na Cl-Lösung bereiteter Verdünnung zur Verwen-

dung, eine Sättigung, die von den Tieren am besten vertragen wurde. Versuche darüber sind von Holzkämper[11] am hiesigen Institut ausgeführt worden, über die demnächst an anderer Stelle berichtet werden wird.

Vom Thyroxin wurde das von der Firma Schering, Berlin herausgebrachte Präparat in 0,05 %iger Lösung benutzt, und zwar wurde die Substanz in 0,9 %iger Na Cl-Lösung unter Zusatz der eben gerade notwendigen Menge n/10 Na OH hergestellt.

Die Darreichung beider Substanzen erfolgte wie bei Vollmer in der Weise, daß Thyroxin 24, bezw. 48 Stunden vorher verabfolgt und dann Alkohol nachgegeben wurde. Die in den Tabellen angeführten Gaben beziehen sich immer auf 20 gr Maus. Um die Intensität der Alkoholwirkung zu bestimmen, wurden bei den Versuchstieren dann die Reaktion auf fünf Testversuche ermittelt und zwar wurde geprüft:

1. Drehversuch (nach Riesser).
2. passive Seitenlage.
3. spontane Seitenlage.
4. Schmerzlosigkeit.
5. Tod.

1. Der Drehversuch wurde genau wie bei Vollmer vorgenommen. Die Maus wird in ein großes Einmachglas gebracht und beim Drehen dieses Glases in horizontaler Achse fällt die durch Alkohol geschädigte Maus auf die Seite oder auf den Rücken. Eine ungeschädigte Maus läuft ohne umzufallen in Drehrichtung weiter.

2. Passive Seitenlage. Die Maus ist schon soweit geschädigt, daß sie, obwohl sie noch spontan herumlaufen kann, beim Umlegen in Seitenlage verharrt.

3. Spontane Seitenlage. Es ist das Stadium, wo dieser Stellreflex vollkommen erloschen ist. Lediglich sind Schmerzreaktionen vorhanden, wenn eine glühende Nadel an die Unterlippe gebracht wird.

4. Schmerzlosigkeit. Das vierte Stadium ist das der völligen Narkose, die Tiere haben spontane Seitenlage, außerdem ist jegliche Schmerzempfindung aufgehoben.

Die Narkosestadien entsprechen den von Rießer und Hadrossek unterschiedenen Narkosestufen, deren sich auch Vollmer bediente, nur die Stadien „leichte Narkose“ und „annarkotisiert“ sind ausgelassen worden. Es geschah dieses deshalb, weil die Breite der Narkosewirkung in diesen Stadien ziemlich gering ist.

Ergebnisse:

Bei unseren Versuchen, den Einfluß des Thyroxins auf die Alkoholwirkung zu bestimmen, mußten wir, um für die Beurteilung eine sichere Grundlage zu gewinnen, zunächst in einigen Vorversuchen mit reinem Alkohol, bezw. Thyroxin die Wirkung beider Einzelsubstanzen auf die Maus für sich allein prüfen. Die Ergebnisse, soweit sie Alkohol betreffen, gibt Tabelle 1.

ccm 20 % Alkohol auf 20 gr	Drehversuch			passive Seitenlage			spontane Seitenlage			Analgesie			Tod	
	Lat.	Dauer	Mittel	Lat.	Dauer	Mittel	Lat.	Dauer	Mittel	Lat.	Dauer	Mittel	Ausg.	% Ausw.
0.3	9 — —	3 — —	1		—			—			—		—	
0.4	4 4 5	78 66 46	63		—			—			—		—	
0.5	5 4	145 161	153	8 6	129 115	122	24 7	33 81	57	30 8	27 81	53	—	
0.6	2 3	403 326	364	4 5	268 249	259	5 7	220 237	228	7 12	218 153	185	—	
0.7	2 4	630 690	660	4 3	559 603	581	5 5	540 564	552	9 7	536 562	549	—	
0.8	4 3 2 2 3 X X X	>1500		6 4 4 3 5 X X X	>1500		9 5 6 4 6 X X X	>1500		12 8 8 5 10 X X X	>1500		+ + O O + O O O	37.5% +
0.9	2 2 2 2 X X X X	>1500		4 5 5 3 X X X X	>1500		5 5 6 4 X X X X	>1500		6 5 6 5 X X X X	>1500		+ + O + O + O +	62.5% +
1.0	2 2 X X X X X X	>1500		4 4 X X X X X X	>1500		6 6 X X X X X X	>1500		7 8 X X X X X X	>1500		+ + + + + + + +	100% +

Sie zeigt, daß die Grenzdosis für den Drehversuch bei 0,4 ccm, für die übrigen unterschiedenen Narkosestufen bei 0,5 ccm liegt, die letale Dosis lag bei 0,84 ccm, was gegenüber den Befunden von Holzkämper eine gewisse Abweichung bedeutet, die vielleicht durch jahreszeitliche Unterschiede der Alkoholempfindlichkeit zu erklären ist. Die Tabelle zeigt ferner, daß mit steigenden Alkoholgaben die Dauer der verschiedenen geprüften Testerscheinungen zunimmt, während die Latenz, worunter die Zeit von der Einspritzung bis zum Auftreten der Erscheinungen verstanden sein soll, umgekehrt abnimmt.

Gleiche Versuche mit verschiedenen Dosen von Thyroxin lösten bei den Versuchstieren eine gewisse Unruhe aus, im übrigen aber ergaben sie, daß dieser Substanz akute Wirkungen der eben beschriebenen Art überhaupt nicht zukommen.

I. Kombinationsversuche Thyroxin/Alkohol bei subkutaner Alkoholinjektion.

Nachdem über den Wirkungsgrad des reinen Alkohols Klarheit geschaffen war, gingen wir dazu über, den kombinatorischen Einfluß des Thyroxins zu ermitteln, und zwar wurde in einer ersten Versuchsreihe das kombinatorische Verhalten beider Substanzen bei subkutaner Alkoholeinverleibung untersucht.

Ueber die Ergebnisse unterrichten die Tabellen 2 bis 5. Von denen die erste über eine Kombinationsreihe berichtet, die mit 0,12 mg. Thyroxin, bei 24 stündiger Vorbehandlung, angestellt wurde; die zweite und dritte zeigt eine Kombinationsreihe mit 0,2 mg., bezw. 0,4 mg. Thyroxin in 24stündigem Vorsprung; die letzte eine Reihe, die mit 0,2 mg. Thyroxin 48 Stunden zuvor ausgeführt wurde.

Von den vier Spalten dieser Tabellen, die zunächst wie in Tabelle 1 Latenz, Dauer und zugehörigen Mittelwert bringen, interessiert hier vor allem die vierte Spalte, aus der sich der zeitliche Unterschied in Prozenten gegenüber den reinen Alkoholversuchen ergibt, und zwar bedeuten positive Zahlen eine Zunahme der Reaktions-Dauer, negative entsprechend eine Abnahme.

Tabelle 2 **Alkoholwirkung bei Vorbehandlung mit 0.12 mg Thyroxin 24 Std. vorher**

ccm 20% Alk.	Drehversuch				passive Seitenlage				spontane Seitenlage				Analgesie			
	Lat.	Dauer	Mittel	% Veränder.	Lat.	Dauer	Mittel	% Veränder.	Lat.	Dauer	Mittel	% Veränder.	Lat.	Dauer	Mittel	% Veränder.
0.4	5 5	41 88	65	+ 3.1	— 6	— 57	28	+ 21.7	— 10	— 38	19		— 22	— 19	9	
0.5	7 5	114 75	95	— 38	8 6	47 54	51	— 58.2	10 10	36 41	38	— 30.4	14 12	26 23	25	— 52.9
0.6	5 4	193 173	186	— 48.9	9 5	152 137	145	— 44.1	10 7	122 118	120	— 47.6	11 9	109 98	104	— 43.8
0.7	3 3	201 231	220	— 22.3	7 6	142 132	137	— 49.3	9 7	131 117	124	— 44.4	10 8	104 101	103	— 44.7
0.9	2 2	>1500			3 3	>1500			4 4	>1500			5 5	>1500		
1.0	2 1	>1500			5 2	>1500			6 3	>1500			7 3	>1500		

Tabelle 3 **Alhoholwirkung bei Vorbehandlung mit 0.2 mg Thyroxin 24 Std. vorher**

0.4	4 5 —	104 115 —	73	+ 15.8	10 8 —	32 39 —	23	0		—				—		
0.5	6 4 5	98 104 109	105	— 32.5	9 5 6	9 77 48	45	— 63	12 7 18	5 63 4	35	— 39	— — —	—	—	— 100
0.6	6 5	194 295	245	— 33	10 6	105 149	127	— 55	16 15	99 115	107	— 53	— —	—	—	— 100
0.7	5 3	1252 1280	1265	+ 92	10 5	545 428	486	— 18	24 7	391 410	401	— 29	26 8	412 409	410	— 25
0.9	3 3 2 3	>1500			4 5 5 4	>1500			6 5 6 5	>1500			7 6 8 6	>1500		
1.0	4 2 3	>1500			5 2 6	>1500			6 4 7	>1500			7 4 8	>1500		

Tabelle 4 **Alkoholwirkung bei Vorbehandlung mit 0.2 mg Thyroxin 48 Std. vorher**

ccm % Alk.	Drehversuch				passive Seitenlage				spontane Seitenlage				Analgesie				Tod
	Lat.	Dauer	Mittel	% Veränder.	Lat.	Dauer	Mittel	% Veränder.	Lat.	Dauer	Mittel	% Veränder.	Lat.	Dauer	Mittel	% Veränder.	
4	8 9	107 25	66	— 4.7	10 —	77 —	38	+ 65.4	22 —	50 —	25		22 —	50 —	25		—
5	9 7	243 150	196	+ 21.5	15 9	143 117	130	+ 6.5	25 13	133 96	114	+ 100	— 13	— 96	48	— 9.5	—
6	8 8	219 177	198	— 45.7	10 10	149 145	147	— 43.3	17 11	113 119	116	— 49.2	— —	— —	—	— 100	—
7	4 3	218 239	229	— 19.1	5 5	185 211	198	— 17.5	6 6	160 192	176	— 21.1	8 15	99 103	101	— 45.7	—
9	2 3	>1500			4 6	>1500			5 7	>1500			6 7	>1500			+ +
0	3	>1500			4	>1500			5	>1500			5	>1500			+

Tabelle 5 **Alkoholwirkung bei Vorbehandlung mit 0.4 mg Thyroxin 24 Std. vorher**

4	— —	— —	—	— 100	— —	— —	—	— 100	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	7 6	97 96	96	— 37 3	10 7	75 78	76	— 37.7	24 23	48 47	47	— 17.6	— —	— —	—	— 100	—
6	4 6	491 429	460	+ 26.3	6 8	385 360	373	+ 44	9 12	331 302	316	+ 38.6	17 16	323 298	310	+ 67.5	—
7	3 4	199 194	196	— 30.8	5 6	136 137	136	— 43.4	6 8	130 127	129	— 42.2	9 9	112 120	116	— 37.7	—
9	2 2	>1500			4 4	>1500			5 5	>1500			5 5				+ +
0	2	>1500			6	>1500			7	>1500			9				+

Betrachten wir die vier Tabellen im Zusammenhang, so läßt sich sagen, daß unter dem Einfluß des Thyroxins eine durchgehende Verschiebung der eben wirksamen Alkoholdosen im Sinne der Entgiftung sich nicht erkennen läßt, jedenfalls längst nicht in dem Ausmaß, wie das von Vollmer beschrieben wurde; höchstens bei Alkoholdosis 0,4 und in den höheren Dosen beim Analgesiestadium findet sich andeutungsweise eine Verschiebung. Eher kann man nach Thyroxin von einer Abkürzung der Alkoholwirkung sprechen, bezw. von einer Verzögerung des Eintrittes der Wirkung, doch ist auch dieser Einfluß in unseren Versuchen keineswegs gleichmäßig sichtbar. Er zeigt sich am deutlichsten in der ersten und zweiten Tabelle, d. h. bei 0,12 und 0,2 mg. Thyroxin und 24 stündigem Intervall, weniger scharf tritt er im 48 Stunden-Versuch hervor, was vielleicht darauf zu beziehen ist, daß hier die Thyroxinwirkung schon im Abklingen war. In der letzten Kombinationsreihe mit 0,4 mg. Thyroxin fällt merkwürdigerweise eine Alkoholgabe (0,6 ccm) ganz aus dem Rahmen der übrigen Zahlen, hier finden wir eine Zunahme der Narkosedauer, während sonst bei Vorbehandlung mit 0,4 durchweg eine Abnahme zu verzeichnen war.

II. Kombinationsversuche Thyroxin/Alkohol bei peroraler Alkoholdarreichung.

Von dem Gedanken ausgehend, daß vielleicht für die wenig ausgesprochene Thyroxinwirkung der ersten Kombinationsreihen die

zu schnelle Resorption des Alkohols verantwortlich zu machen sei, wiederholten wir in einer zweiten Versuchsreihe die Kombination in der Weise, daß Alkohol mit der Schlundsonde in den Magen eingebracht wurde.

Naturgemäß mußte damit gerechnet werden, daß bei dieser Darreichungsform auch die eben wirksamen Grenzdosen eine Verschiebung erfahren würden, und so wurde in Vorversuchen zunächst wieder Wirkungsbild reiner Alkohollösung bei dieser peroralen Einverleibung untersucht.

Die Ergebnisse zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6 Alkoholwirkung bei peroraler Darreichung

ccm 20 % Alkohol	Drehversuch			passive Seitenlage			spontane Seitenlage			Analgesie			Tod
	Lat.	Dauer	Mittel	Lat.	Dauer	Mittel	Lat.	Dauer	Mittel	Lat.	Dauer	Mittel	
0.4	9 —	1 —	1 2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0.5	2 4	21 55	38	8 5	3 41	22	— 7	— 33	16	— 9	— 31	15	—
0.6	2 2	138 96	117	3 3	31 59	45	4 4	27 45	36	4 4	27 45	36	—
0.7	2 2	223 238	230	2 3	167 196	181	4 4	143 169	156	5 4	129 139	134	—
0.9	2 2	>1500		3 3	>1500		3 3	>1500		4 3	>1500		O O
1.0	1 2	>1500		2 3	>1500		2 3	>1500		2 3	>1500		+ +

Die Ergebnisse weichen von der in der Tabelle 1 niedergelegten Werte nicht unerheblich ab. Während dort der Drehversuch bei einer Dosis von 0,3 ccm positiv wurde, wurde er bei der peroralen Alkoholgabe erst bei 0,4 ccm wirksam. Die passive und spontane Seitenlage verhielten sich entsprechend, sodaß man sagen kann, die Werte haben sich um 0,1 ccm verschoben. Die Dosis letalis folgte ebenfalls dieser Heraufsetzung. Außerdem ist zu bemerken, daß die Dauer der Alkoholwirkung eine Verkürzung, die Latenz in fast allen Dosen eine Verzögerung aufweist.

Nachdem die Wirkungskreise des reinen Alkohols bei peroraler Darreichung untersucht worden war, gingen wir dazu über, in zwei Kombinationsreihen, die eine mit 0,2 mg., die andere mit 0,4 mg. Thyroxin in 24 stündigem Intervall, den Einfluß des Thyroxins zu ermitteln. Ueber die Ergebnisse berichten Tabelle 7 und 8, deren Spalten die gleiche Bedeutung haben wie in den Tabellen 2 – 5, unterschiedlich ist nur, daß der Zeitunterschied auf die neuen Basiswerte der Tabelle 6 bezogen ist.

Tabelle 7 **Alkoholwirkung** (Alk. per os) **bei Vorbehandlung mit 0.2 mg Thyroxin 24 Std. vorher**

Drehversuch				passive Seitenlage				spontane Seitenlage				Analgesie				Tod
Lat.	Dauer	Mittel	% Veränder.	Lat.	Dauer	Mittel	% Veränder.	Lat.	Dauer	Mittel	% Veränder.	Lat.	Dauer	Mittel	% Veränder.	
2	15			3	13			4	10			—				
—	—	5	+1000	—	—	4		—	—	3		—	—	—	—	—
—	—			—	—			—	—			—				
4	41			5	11			6	7			—				
2	11	36	— 5.3	4	14	12	— 45.2	5	6	6	— 62.5	—	—	—	— 100	—
3	47			4	11			6	6			—				
23	157			28	77			—	—			—				
2	127	137	+ 17.1	3	100	109	+ 142.2	—	—	3	— 91.7	—	—	—	— 100	—
4	187			4	152			6	9			—				
2	175	199	— 13.5	3	147	155	— 14.4	4	134	140	— 9.6	5	113	125	— 6.8	—
3	224			3	164			5	147			8	138			
3	>1500			4	>1500			4	>1500			5	>1500			+
2				2				3				3				+
1	>1500			2	>1500			2	>1500			3	>1500			+
1				1				1				3				+

Tabelle 8 **Alkoholwirkung** (Alk. per os) **bei Vorbehandlung mit 0.4 mg Thyroxin 24 Std. vorher**

3	30			4	17			7	4			—				
2	60	45	+9000	3	18	17		6	4	4		—	—	—	—	—
2	68			2.5	32.5			5	21			8	9			
1.5	32.5	50	+ 31.6	2	25	29	— 24.2	4	14	17	+ 6.2	5	10	9	— 60	—
2	478			3	335			4	208			5	189			
2	437	457	+ 290.6	3	295	315	+ 600	3	208	208	+ 47.7	4	178	184	+ 411.1	—
2	9			4	4			—	—			—	—			
5	97			7	74			8	16			9	4			
3	147	181	— 21.3	5	134	114	— 37.1	7	13	56	— 64.1	8	10	39	— 70.9	—
3	408			4	243			5	196			6	144			
1	>1500			1	>1500			1	>1500			1	>1500			+
1				1				2				2				+
1	>1500			1	>1500			2	>1500			2	>1500			+

Betrachten wir das Ergebnis, so ergibt sich, daß wider Erwarten bei peroraler Darreichung die Thyroxinwirkung nicht stärker, sondern eher weniger ausgeprägt in Erscheinung tritt; eine Verschiebung der wirksamen Grenzdosen, die in den subkutanen Kombinationsversuchen wenigstens angedeutet war, fehlt hier ganz. Ebenso wenig kann man von einer Verlängerung der Latenz sprechen. Was die Verkürzungsdauer der Reaktionserscheinungen anbetrifft, so sind zwar die Mehrzahl der Versuche in diesem Sinne positiv, aber es stehen neben den Fällen mit verkürzten Narkosestufen doch auch eine erhebliche Anzahl von Fällen, wo die beobachteten Alkoholerscheinungen sich sogar verlängert zeigten. Alles in allem ist bei peroraler Einverleibung also der Thyroxineinfluß eher geringer.

III. Kombinationsreihe Alkohol/getrocknete Schilddrüse.

Wie anfangs auseinandergesetzt, hatten wir uns zur Aufgabe gemacht, mit Hilfe der Alkoholentgiftung zu einem Standardisierungsverfahren für Schilddrüsenpräparate zu gelangen. Trotzdem das Ergebnis der beiden ersten Versuchsreihen, wie eben geschildert,

wenig befriedigen konnte, haben wir doch an die Kombinationen mit Thyroxin noch eine Untersuchungsreihe angeschlossen, in der an Stelle der reinen Substanz getrocknete Schilddrüse verabfolgt wurde. In Anlehnung an Haffner wurde dazu eine 5%ige mit etwas Gummi arabicum bereitete Suspension verwendet, die in 1,2 mg. Thyroxin äquivalenten Mengen mit der Schlundsonde gegeben wurden. Auch der Alkohol wurde peroral verabfolgt, und zwar einmal, wie bisher, in der beschriebenen Salzlösung, das andere Mal mit einer 5%igen Gummi arabicum-Lösung verdünnt. Die Alkoholgabe erfolgte wieder 24 Stunden später.

Von der Zugabe der Schleimsubstanz erhofften wir uns eine noch stärkere Verzögerung der Resorption, als sie die einfache Eingabe mit der Schlundsonde herbeiführt, und tatsächlich ergaben Vorversuche, die mit Alkohollösung allein durchgeführt wurden, hier aber im Einzelnen nicht noch einmal wiedergegeben werden sollen, daß tatsächlich eine Dämpfung der Alkoholwirkung nach Grad, Dauer und Eintrittsgeschwindigkeit vorhanden ist.

Tabelle 9 **Alkoholwirkung bei Vorbehandlung mit getrockneter Schilddrüsensubstan**

ccm 20% Alk.	Drehversuch				passive Seitenlage				spontane Seitenlage				Analgesie			
	Lat.	Dauer	Mittel	% Veränder.	Lat.	Dauer	Mittel	% Veränder.	Lat.	Dauer	Mittel	% Veränder.	Lat.	Dauer	Mittel	% Veränder.
0.4	11 —	11 —	5.5	+1160	12 —	10 —	5		—	—	—	—	—	—	—	—
0.5	2 29	109 11	60	+ 57.8	2 —	105 —	53	+ 140.9	3 —	96 —	48	+ 200	4 —	15 —	7.5	— 50
0.6	2 14	153 87	110	— 5.9	3 16	115 83	99	+ 120	3 23	104 70	87	+ 141.5	4 —	89 —	44	+ 22.2
0.7	2 2	267 283	275	+ 19.5	3 2	210 224	217	+ 19.8	3 3	188 193	190	+ 21.7	4 3	88 88	88	— 34.4
0.9	1 2	>1500			2 3	>1500			2 3	>1500			4 4	>1500		
1.0	2 2	>1500			2.5 2.5	>1500			3 3	>1500			3 3	>1500		

Tabelle 10 **Alkoholwirkung bei Vorbehandlung mit getrockneter Schilddrüsensubstan (Alkohol + 5% Gummi arabicum)**

0.5	2 —	129 —	65	+ 124.1	3 —	114 —	57	+ 442.8	4 —	90 —	45		4 —	43 —	22	
0.6	3 3	153 136	145	+ 82.2	4 4	86 109	97	+ 64.4	9 6	66 85	76	+ 76.7	10 11	50 65	57	
0.7	3 4	143 226	186	— 5.2	4 4	74 171	123	— 20.7	5 5	64 162	113	— 10.9	5 6	37 142	89	+ 45.9
0.9	1.5 2	>1500			3 3	>1500			4 4	>1500			4 4	>1500		
1.0	1 2	>1500			2 3	>1500			3 3	>1500			3 3	>1500		
1.1	2 2	>1500			2 2	>1500			3 3	>1500			3 3	>1500		

Trotzdem ergab aber auch diese III. Kombinationsreihe, wie die Tabellen zeigen hinsichtlich des wirksamen Prinzips der Schilddrüse nur ein sehr unbefriedigendes Ergebnis, ja es hat eher den Anschein, als ob mit zunehmender Verzögerung der Alkoholresorption gerade

umgekehrt der Thyroxineinfluß zurückgeht; denn während in den ersten beiden Kombinationsreihen wenigstens die Verkürzung der Narkoseerscheinungen deutlich ist, ist hierselbst diese Wirkung verschwunden. Die meisten Fälle zeigen sogar eine beachtliche Verlängerung der Narkosedauer, mit anderen Worten: eine Alkoholentgiftung durch Thyroxin konnte hier überhaupt nicht beobachtet werden.

Erörterung:

Nachdem damit die Ergebnisse der einzelnen Versuchsreihen geschildert sind, möchte ich zum Schluß die Frage erörtern, wie die Unterschiede gegenüber der Vollmerschen Arbeit erklärt werden könnten. Vollmer findet nicht nur eine Verkürzung der Narkosewirkung, sondern eine dosenmäßige Verschiebung. Uns ist das nur andeutungsweise gelungen, in verschiedenen Dosen bei variierter Thyroxingabe eine Verkürzung der Alkoholwirkung zu bekommen.

Man könnte hier einmal an den Einfluß der Jahreszeit denken; denn Vollmer untersuchte seine Mäuse im Februar, während die vorliegenden Versuche vornehmlich im Juli angestellt wurden. Daß dieser Umstand zu beachten ist, haben wir selbst bei unseren Versuchen festgestellt. Wir fanden, daß Tiere mit 0,7 ccm Alkohol im Juli 10—11 Stunden in Narkose lagen, während sie bei gleicher Gabe im Oktober 4—5 Stunden brauchten, um sich zu erholen. Die gleichen Unterschiede zeigten sich bei der Bestimmung der Dosis letalis. Bei Holzkämper blieben Mäuse mit 0,9 ccm Alkohol am Leben, während meine Tiere zum größten Teil starben. Holzkämper machte seine Untersuchungen im Februar, während meine Tiere im Juli injiciert wurden. Außerdem ist ja bekannt, daß im histologischen Bilde [13 14 15]) die Schilddrüse im Sommer ein anderes Aussehen hat als im Winter. Daraus geht hervor, daß die Schilddrüse sich im Sommer in einem anderen Funktionszustand befindet als im Winter, wobei vermutlich die Temperatur[17]) und das Licht wichtige Faktoren sind, die die Drüsentätigkeit anregen. So ist z. B. nachgewiesen, daß unter dem Einfluß des Lichtes[15 16]) die Drüse vermehrt secerniert, wir erinnern an die Herabsetzung der Alkoholgiftempfindlichkeit weißer Mäuse durch Bestrahlung mit der Vitaluxlampe, wie es von Rießer und Hadrossek nachgewiesen worden ist.

Noch wesentlicher ist aber hier ein anderer Unterschied, nämlich der, daß Vollmer[7]) wohl vorzugsweise mit jungen Tieren gearbeitet hat, die nach seinen Empfindlichkeitsversuchen Alkohol besser vertragen als ausgewachsene Tiere. Aus den Vollmer'schen Protokollen ergibt sich ein Durchschnittsgewicht von 17 gr., während, wie oben auseinandergesetzt, unsere Tiere ein mittleres Gewicht von 20 gr. besaßen. Dieser Gewichtsunterschied bedingt, wie Vollmer zeigen konnte, schon eine so große Zunahme in der Alkoholempfindlichkeit, daß vielleicht hierin das Hauptmoment für den negativen Ausfall unserer Ergebnisse zu suchen ist.

Weiterhin muß gesagt werden, das Männchen und Weibchen sich dem Thyroxin gegenüber verschieden verhalten. Schoeller und

Gehrke[6]) zeigen in ihren Versuchen, daß Weibchen gegen Thyroxin in Bezug auf die Stoffwechselsteigerung schwächer ansprachen als Männchen. Von uns wurden nur Männchen verwandt, Vollmer hat auch weibliche Tiere im Versuch gehabt; vielleicht spielt dieser Faktor keine Rolle.

Nicht zu vergessen ist schließlich der Einfluß der Fütterung. In Vollmer's Alkoholgewöhnungs-Arbeit befindet sich eine Angabe über die verwandte Diät, und zwar gab er Milch, Hafer und Brot. An anderer Stelle sagt er, daß durch Versehen mehrere Mäuse einige Zeit nur Wasser und Hafer, also unsere Kost, bekommen hätten, was zur Folge hatte, daß von den Tieren im Versuch fünf starben, während die übrigen bis zu 12 Stunden Narkose zeigten, d. h. daß die Tiere erheblich alkoholempfindlicher waren. Diese Zahlen entsprechen fast unseren Ergebnissen, man darf also vielleicht annehmen, daß die eiweißreichere Kost ebenfalls für die Erklärung der Unterschiede in Betracht kommt Daneben können andere Nahrungsbestandteile ebenfalls von Einfluß sein; eine phosphat- bew. kalziumreichere Kost bewirkt nach Abelin[9]) eine Beeinträchtigung der Schilddrüsentätigkeit. Auch der Vitaminreichtum der Nahrung, wie Abderhalden[10]) nachgewiesen hat, muß Berücksichtigung finden.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß es genug Erklärungen gibt, die unsere von den Vollmerschen Ergebnissen abweichenden Befunde verstehen lassen; eine Widerlegung der Vollmerschen Versuche stellen unsere Untersuchungen, die unter wesentlich anderen Bedingungen vorgenommen sind, selbstverständlich nicht dar.

Zusammenfassung:

Alkoholentgiftungsversuche, die unter Verwendung von Thyroxin bezw. Schilddrüsensubstanz an weißen Mäusen durchgeführt wurden, hatten folgendes Ergebnis:

1. Eine einwandfreie Verschiebung der wirksamen Alkoholdosen im Sinne der Entgiftung ist im Gegensatz zu Vollmer nicht beobachtet worden.
2. Eine Verkürzung der Alkoholwirkung und eine Verzögerung des Eintrittes der Wirkung war dagegen deutlich feststellbar.
3. Der Einfluß des Thyroxins war bei subkutaner Alkoholdarreichung am stärksten, schwächer bei peroraler Eingabe, am schwächsten war auffälligerweise die Thyroxinwirkung, wenn die Alkoholresorption durch Gummi arabicum-Lösung verzögert wurde.
4. Als Grundlage für eine Standardisierungsmethode von Schilddrüsenpräparaten ist nach unseren Versuchen die Alkoholentgiftung nicht geeignet.

Herrn Prof. Dr. M. Kochmann danke ich an dieser Stelle für die vorliegende Arbeit sowie für die mir zuteil gewordene Förderung bei ihrer Ausführung.

Literatur-Verzeichnis.

1. Rießer, O., und Hadrossek, A., Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 155, S. 139.
2. Vollmer, H., ebenda, Bd. 155, S. 189.
3. Hunt, R., Amerc. Journ. of physiol. 1923, Bd. 63, S. 257.
4. Haffner, F., Kli. Wochenschrift 6. Jahrg. Nr. 41, S. 1932.
5. Haffner, F. und Komiyama, T., Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 107, S. 69.
6. Schoeller, W. und Gehrke, M., Kli. Wochenschrift 6. Jahrg. Nr. 41, S. 1938.
7. Vollmer, H., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 160, S. 662.
8. Vollmer, H., ebenda, Bd. 166, S. 410.
9. Abelin, I., Bioch. Zeitschrift 1928, Bd. 199, S. 72.
10. Abderhalden, E. Pflügers Arch. 1920, Bd. 182, S. 133.
11. Holzkämper E., Inaugural Dissertation, Halle (im Erscheinen).
12. Hart, C., Pflügers Arch. 1922, Bd. 196, S. 151.
13. Riddle O. und Fisher, W. S., Amerc. I. Physiol. 1925, Bd. 72, S. 464.
14. Haecker, V., Abstammungslehre, 1926, Bd. 43, S. 121.
15. Aschoff, L., Zbl. Physiol. 1922, Bd. 33, Nr. 1.
16. Sorour, Zieglers Beitrag z. Path. Ant. u. allg. 1923, Bd. 71.
17. Hart, C., Pflügers Arch. 1922, Bd. 196, S. 127.

Lebenslauf.

Herbert Preuße, evangelisch, geboren am 30. 9. 1904 zu Magdeburg als Sohn des Kaufmannes Paul Preuße und seiner Ehefrau Anna Preuße, geborene Schmidt, besuchte die Oberrealschule zu Berlin-Pankow, das Realgymnasium zu Schönebeck/Elbe. Um Volksschullehrer zu werden, absolvierte ich das Seminar zu Barby/Elbe. Dort bestand ich 1924 die erste Lehrerprüfung. Im März 1927 legte ich die verkürzte Reifeprüfung eines Realgymnasiums in Halle ab. 1930 erhielt ich die ministerielle Genehmigung, Zahnmedizin studieren zu dürfen. In demselben Jahre bestand ich in Marburg nach dreisemestrigem Studium die zahnärztliche Vorprüfung, vier Semester darauf legte ich an der hiesigen Universität das zahnärztliche Staatsexamen ab.